Mr le Prof Claude Bernard
hommage de [illegible]

DE

L'HYOSCYAMINE

ET DE

LA DATURINE

PARIS. — IMP. SIMON RACON ET COMP., RUE D'ERFURTH, 1.

DE

L'HYOSCYAMINE

ET DE

LA DATURINE

ÉTUDIÉES

AU POINT DE VUE DE LEUR ACTION PHYSIOLOGIQUE

PAR MM.

OULMONT
MÉDECIN DE L'HÔPITAL DE LARIBOISIÈRE

LAURENT
ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX

EXTRAIT DES ARCHIVES DE PHYSIOLOGIE

PARIS
VICTOR MASSON ET FILS
PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1870

Parmi les médicaments narcotiques ou stupéfiants, il n'y a guère que l'opium et la belladone qui aient appelé le sérieux intérêt des médecins et des expérimentateurs ; les solanées vireuses ne figurent plus dans les traités de thérapeutique que pour quelques indications assez vagues et mal définies. — Il nous a paru intéressant de rechercher si cet abandon était justifié et si la jusquiame et le datura stramonium si préconisés autrefois, méritaient l'oubli dans lequel ils semblent tomber. Nous avons donc entrepris une série d'expériences physiologiques et thérapeutiques, qui nous ont démontré que la jusquiame et le datura avaient une similitude d'action à peu près complète avec la belladone ; qu'ils étaient plus faciles à manier que ce dernier médicament; qu'on avait moins à redouter les phénomènes toxiques ; enfin que la jusquiame ou plutôt son alcaloïde pouvait répondre à certaines indications qui échappent à la belladone[1].

Nous n'avons pas expérimenté la jusquiame et le datura en substance, à cause de l'infidélité de leurs diverses préparations[2].

Nous avons employé de l'hyoscyamine et de la daturine de Merck, dont une partie nous a été fournie par l'administration des hôpitaux. L'hyoscyamine dont nous nous sommes servis se présentait sous forme de liquide brunâtre à consistance sirupeuse ; la daturine était en petits cristaux. Nous avons fait préparer des solutions aqueuses à $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{25}$; pour obtenir ces dernières, il fallait ajouter à l'eau quelques gouttes d'acide

[1] Au point de vue physiologique, nous avons obtenu des résultats qui ne sont pas moins intéressants et dont quelques-uns sont nouveaux. Ce sont ces résultats qui font l'objet du travail actuel, nos recherches thérapeutiques devant faire l'objet d'une publication ultérieure.

[2] Nous avons préféré employer les alcaloïdes (hyoscyamine et daturine). Ces substances, à raison de leur fixité, nous ont semblé devoir donner une plus grande précision à nos expériences.

acétique. En solution au cinquantième, l'hyoscyamine a une odeur vireuse et très-peu de saveur; la daturine, qui n'a pas d'odeur, a une saveur franchement amère.

Nos expériences physiologiques ont été faites sur diverses espèces d'animaux, grenouilles, lapins, cobayes, chats et chiens; — toujours les médicaments ont été employés par application directe ou en injection sous-cutanée avec la seringue de Pravaz; — chez l'homme l'hyoscyamine et la daturine ont été employées soit à l'intérieur, soit par la méthode hypodermique.

Le plus grand nombre de nos expériences ont été faites au laboratoire de physiologie de la faculté, où de nombreux instruments ont été mis à notre disposition. — Nous avons trouvé un précieux concours dans l'obligeance de M. Carville, auquel nous offrons nos remercîments.

PHÉNOMÈNES GÉNÉRAUX DE L'EMPOISONNEMENT PAR L'HYOSCYAMINE ET LA DATURINE.

Quel que soit le mode d'administration de ces alcaloïdes, ils déterminent d'une manière constante la dilatation de la pupille et la sécheresse de la gorge. Les autres effets sont variables suivant les doses qui ont été absorbées.

Lorsqu'on injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un homme adulte une dose faible d'hyoscyamine ou de daturine (de un à trois milligrammes), quel que soit le point du corps où l'injection a été pratiquée, en moins d'une ou deux minutes, les pupilles se dilatent, et l'iris est à peu près effacé après vingt ou vingt-cinq minutes. En même temps, le malade accuse une sécheresse de la gorge et des gencives, qui se traduit par des mouvements involontaires de déglutition et un mâchonnement continuel. Le malade a de la peine à avaler; la soif est vive.

Il y a une légère accélération du pouls et de la respiration, ainsi qu'une augmentation faible de la température, mais cette augmentation n'est pas constante.

Le malade accuse de la lourdeur de tête, une légère excitation avec tendance au mouvement; mais les jambes vacillent, fléchissent et ne peuvent conduire le malade. Au bout d'une heure ou deux surviennent des envies de dormir, de la lassitude,

quelquefois un léger délire, et un sommeil profond succède à cette période d'excitation. Le lendemain il ne reste qu'une sensation de sécheresse à la gorge.

Chez les personnes impressionnables, on constate quelquefois des troubles de la vision, de la diplopie, par exemple. — Quelques-uns de nos malades, après avoir pris de ces faibles doses, ont éprouvé des rêves érotiques insolites, suivis parfois de pollutions. Une dose plus élevée produit un état tout à fait comparable à l'ivresse; les troubles de la vision sont plus accentués, l'iris complétement effacé; à la lumière, le malade ne peut plus fixer les objets : ceux-ci paraissent doubles, frangés sur les bords, entourés d'images colorées; ces phénomènes disparaissent dans la demi-obscurité. Nous n'avons jamais, quelle qu'ait été la dose employée, rencontré l'amblyopie ou des troubles persistants de l'accommodation.

La dysphagie survient toujours par l'emploi de doses élevées; elle s'accompagne d'une sécheresse de la gorge qui va jusqu'à la sensation de brûlure. En même temps il existe de la raucité de la voix et quelquefois une aphonie complète. La respiration s'accélère, devient saccadée, suspirieuse. Les battements du cœur sont rapides, la face devient pâle, les extrémités se refroidissent et se couvrent d'une sueur visqueuse.

Il y a quelquefois des troubles cérébraux dès le début. Le malade, en proie à des hallucinations, appelle les personnes qu'il voit en rêve, se débat dans son lit, il essaye de se lever, de marcher et tombe après avoir fait quelques pas en chancelant.

En même temps surviennent de fréquentes envies d'uriner, suivies d'efforts de miction; les muscles abdominaux en contraction expulsent péniblement quelques gouttes d'urine de la vessie, qui semble paralysée; quelquefois on trouve du priapisme. Cette période d'excitation peut durer quatre à cinq heures et est suivie d'un coma plus ou moins long (cinq à six heures en moyenne), et le malade se réveille n'accusant qu'une soif vive avec céphalalgie.

Nous n'avons jamais vu l'érythème qu'on a signalé dans les empoisonnements par la jusquiamine et le datura stramonium.

Avec de fortes doses de daturine, on obtient des effets analogues; seulement alors les battements du cœur peuvent devenir intermittents, se suspendre et amener une syncope mortelle.

Nous avons observé des faits de ce genre sur l'homme et les animaux. — Nous rapportons plus loin l'observation d'un de nos malades qui fut pris d'intermittences du cœur très-inquiétantes, et voici celle d'un chien qui eut une syncope mortelle.

Le 2 août, à 1 h. 25, injection de 11 centigrammes de daturine à la patte antérieure d'un gros chien, bien musclé.

1 h. 26, dilatation des pupilles, qui est complète à 1 h. 30. L'animal est pris de tremblement, plus prononcé dans le train postérieur.

1 h. 45, injection nouvelle de 4 centigrammes de daturine. L'animal est pris de convulsions et vomit quelques matières alimentaires peu abondantes. Quelques instants après, on le fixe sur une table pour prendre le tracé de la carotide ; il meurt subitement.

A l'autopsie, nous trouvons les méninges injectées sans hémorrhagie ; la substance cérébrale ne présente pas de lésion appréciable, non plus que la moelle.

Le cœur est flasque, rempli de sang noir à demi coagulé.

Les poumons, d'une belle teinte dorée, paraissent entièrement sains.

En expérimentant sur les animaux, nous avons retrouvé le même ensemble de symptômes que chez l'homme. Nous avons même pu les rendre plus manifestes. Un des premiers phénomènes que l'on retrouve, c'est la dilatation de la pupille qui s'accompagne de sécheresse de la gorge; l'animal a un mâchonnement continuel; il essaye de boire, mais ne peut avaler. Si l'injection a été faite après un repas, on a souvent des vomissements de matières alimentaires.

L'animal pousse des cris rauques ; la respiration s'accélère au point qu'on ne peut plus compter les mouvements du thorax.

La sensibilité périphérique s'émousse ; on peut pincer les narines du chien sans provoquer de mouvements.

La sensibilité de la cornée persiste.

Si l'on fait lever l'animal, il ne peut se tenir debout qu'en s'appuyant contre un objet ; après quelques instants il s'affaisse sur le train de derrière, qu'il semble oublier. En poussant l'animal, on lui fait faire quelques pas ; il court, et aussitôt les mouvements deviennent incoordonnés, puis il retombe. Il fuit la lumière et reste à l'ombre couché pendant quelques heures, au bout desquelles il se remet complétement.

L'appétit revient, la dysphagie disparaît; toutefois la dilatation des pupilles persiste pendant quatre ou cinq jours.

Nous avions remarqué cet affaiblissement du train posté-

rieur, chez le chien, dans nos premières expériences; il est vrai que, chez cet animal, ce phénomène se manifeste dans d'autres intoxications et même dans les affections vermineuses; mais la même chose se reproduit chez l'homme. Nous l'avons retrouvé encore plus marqué chez le chat, après des injections d'hyoscyamine. Chez cet animal, cette semi-paralysie du train postérieur devient très sensible quand il veut sauter; il est très-gêné, très-maladroit, car il ne peut plus prendre son point d'appui sur les muscles du train postérieur.

La même paresse des membres postérieurs se retrouve chez la grenouille, sans qu'on puisse l'attribuer à un effet local qui n'est pas appréciable. Du reste, ce fait avait déjà été observé, par Orfila, dans ses recherches sur l'extrait de jusquiame.

Avec des doses plus considérables (30 à 40 centig.), cet affaiblissement se produit aussi dans le train antérieur.

Dans l'empoisonnement par la daturine, les mêmes phénomènes se produisent; seulement on remarque chez l'animal une agitation beaucoup plus grande dans la première période; plus tard, il se déclare des convulsions dans tous les membres.

A l'exception du fait que nous avons cité, nous n'avons jamais obtenu de mort immédiate, quelle que fût la dose injectée. En sacrifiant les animaux, soit par hémorrhagie, soit par insufflation d'air dans le cœur, les seules lésions que nous ayons rencontrées ont été une injection très-forte des méninges et souvent des suffusions sanguines à la base de l'encéphale.

Les poumons étaient toujours sains; on a trouvé quelquefois des congestions de nature hypostatique chez des animaux longtemps maintenus dans le décubitus dorsal.

Jamais nous n'avons trouvé d'altération au point où l'injection avait été pratiquée.

Après avoir ainsi exposé, d'une manière générale, les phénomènes produits par l'emploi de doses progressivement augmentées d'hyoscyamine et de daturine, il importe d'étudier avec détails l'action de ces alcaloïdes sur les fonctions et les organes. Nous nous sommes attachés surtout à rechercher ses effets sur le système nerveux et la circulation, en notant avec la plus grande précision tous les résultats obtenus au moyen des appareils qui ont été mis à notre disposition dans le laboratoire de physiologie de la Faculté.

I. ACTION SUR LA CIRCULATION.

Des modifications très-importantes dans la circulation se remarquent chez les animaux soumis à l'influence de l'hyoscyamine et de la daturine. Nous aurons à étudier successivement les troubles produits dans la circulation capillaire, tels que nous avons pu les constater sur la membrane interdigitale de la grenouille, les modifications de la tension artérielle et l'action directe des médicaments sur le cœur.

Action sur le système capillaire.

On dispose la membrane interdigitale d'une grenouille pour l'examen microscopique, et l'on verse sur cette membrane quelques gouttes d'une solution d'hyoscyamine au centième; on voit d'abord la circulation s'activer; au centre de la préparation se distingue un vaisseau artériel assez volumineux, dont le calibre se rétrécit; de six divisions micrométriques, il descend à moins de cinq; la circulation périphérique persiste; au bout de quatre minutes, le vaisseau central se rétrécit encore, en présentant des nodosités de distance en distance et, dans toute la partie qui avait été en contact avec l'hyoscyamine, la circulation est arrêtée; cinq minutes plus tard, le vaisseau reprend peu à peu sa forme normale, et la circulation se rétablit.

Dans quelques circonstances, le calibre des vaisseaux a diminué de près de moitié (de 5 divisions à moins de 3).

Les mêmes phénomènes se sont produits avec la daturine, tout en offrant une durée plus grande.

Pour éviter les objections que l'on pourrait baser sur le fait de l'action réflexe provoquée par le contact du liquide avec la peau de la grenouille, nous avons sectionné d'abord le nerf sciatique, puis circulairement la peau de la patte de la grenouille pour abolir toute communication entre la membrane interdigitale et les centres nerveux, et nous avons obtenu les mêmes résultats; seulement ils ont été plus longs à se produire et plus lents à disparaître.

On peut opérer la diminution et même l'arrêt presque complet de la circulation d'une manière beaucoup plus nette, en injectant une solution d'hyoscyamine ou de daturine sous la peau de la grenouille et à une distance assez grande de la patte que

l'on examine. On voit se produire les phénomènes ordinaires de l'empoisonnement, c'est-à-dire de la paresse du côté du membre injecté, une certaine immobilité de l'animal, qui, lorsqu'il est tourné sur le dos, ne peut se relever, etc. Si, alors, on examine la circulation de la membrane interdigitale, on voit un arrêt complet dans les capillaires ; les artérioles, revenues sur elles-mêmes, ont un aspect moniliforme ; cet état persiste encore au bout d'une heure, et même d'une heure et demie. Avec une dose forte (1 centig. ou 1 centig. 1/2), les battements du cœur peuvent s'arrêter en moins de deux heures.

Les mêmes phénomènes ont été observés sur le mésentère d'un cochon d'Inde auquel on avait injecté 1 centigramme d'hyoscyamine.

Nous n'avons pas constaté directement l'anémie des méninges et de la moelle, signalée par M. Brown-Séquard dans l'emploi thérapeutique de l'atropine. L'opération nécessaire pour mettre ces organes à découvert détermine des modifications trop considérables dans la circulation. L'étude des phénomènes généraux, des modifications dans la circulation périphérique, l'examen des variations dans la tension artérielle, permettent de conclure à cet état anémique. A doses toxiques, au contraire, ainsi que nous l'avons fait remarquer, il se produit des congestions et des hémorrhagies.

Souvent, nous avons instillé dans l'œil des malades des collyres à l'hyoscyamine ; cette instillation ne produisait aucune douleur et n'a jamais amené de modifications dans la vascularisation ni dans la couleur de la muqueuse oculaire.

La sécheresse de la bouche s'accompagne très-souvent de pâleur de la muqueuse, surtout chez le chien. Sur un malade que nous avons observé, à la suite de l'injection de 6 milligrammes de daturine, les téguments étaient d'une pâleur très-grande, avec sueur froide et visqueuse aux extrémités ; de plus, le cœur présentait des intermittences, de sorte que la décoloration des téguments pouvait tenir à l'état syncopal. Nous reviendrons, du reste, sur l'histoire de ce malade.

Action sur les artères.

La tension artérielle et le nombre des pulsations augmentent avec des doses faibles d'hyoscyamine ou de daturine ; au con-

traire, la tension diminue, le nombre des pulsations augmente et se régularise avec de fortes doses d'alcaloïdes, surtout d'hyoscyamine. La daturine détermine souvent des mouvements convulsifs qui donnent des tracés de circulation très-irréguliers.

Nous allons reproduire les résultats de quelques expériences, indiquer les tracés qui ont été pris dans la carotide, ainsi que les mesures des tensions évaluées par la hauteur de colonne mercurielle qui leur fait équilibre.

29 janvier. — Hyoscyamine, 6 milligrammes injectés à une chienne très-agitée (fig. 1).

A. Tracé normal, injection à 3 h. 55.

B. Tracé à 4 h. 24.

MESURES DES TENSIONS.

	Maximum.	Minimum.	Nombres de pulsations.
Avant l'injection	186 millimètres	116 millimètres	96
Après l'injection	186 »	152 »	156

27 janvier. — Lapin ; tracé de la carotide gauche (fig. 2).

A. Tracé normal.

B. Tracé après l'injection de 25 milligrammes d'hyoscyamine.

C. Tracé à 3 h. 35.

D. Tracé après une nouvelle injection de 25 milligrammes.

	Maximum.	Minimum.	Nombre de pulsations
A.	96 millimètres	90 millimètres	250
B.	100 »	96 »	272
C.	110 »	92 »	
D.	78 »	74 »	

28 janvier. — Chien vigoureux ; injection de 35 milligrammes d'hyoscyamine à 1 h. 52 (fig. 3).

A. Tracé normal.

B. Tracé pris à 2 h. 37, 45 minutes après l'injection.

	Maximum.	Minimum.	Nombre de pulsations.
A.	190 millimètres	146 milimètres	100
B.	152 »	140 »	212

1er février. — Chien; tracé de la carotide droite (fig. 4).

A. Tracé normal ; injection de 6 milligrammes de daturine dans la cuisse droite à 3 h. 15.

B. Tracé pris à 3 h. 40 ; injection de 10 centigrammes de daturine.

C. Tracé pris à 4 h. 05 ; injection de 7 centigrammes de daturine.

Le tracé B est très-remarquable par les arrêts du cœur que l'on y rencontre. Après le tracé C, le doigt appliqué sur la ca-

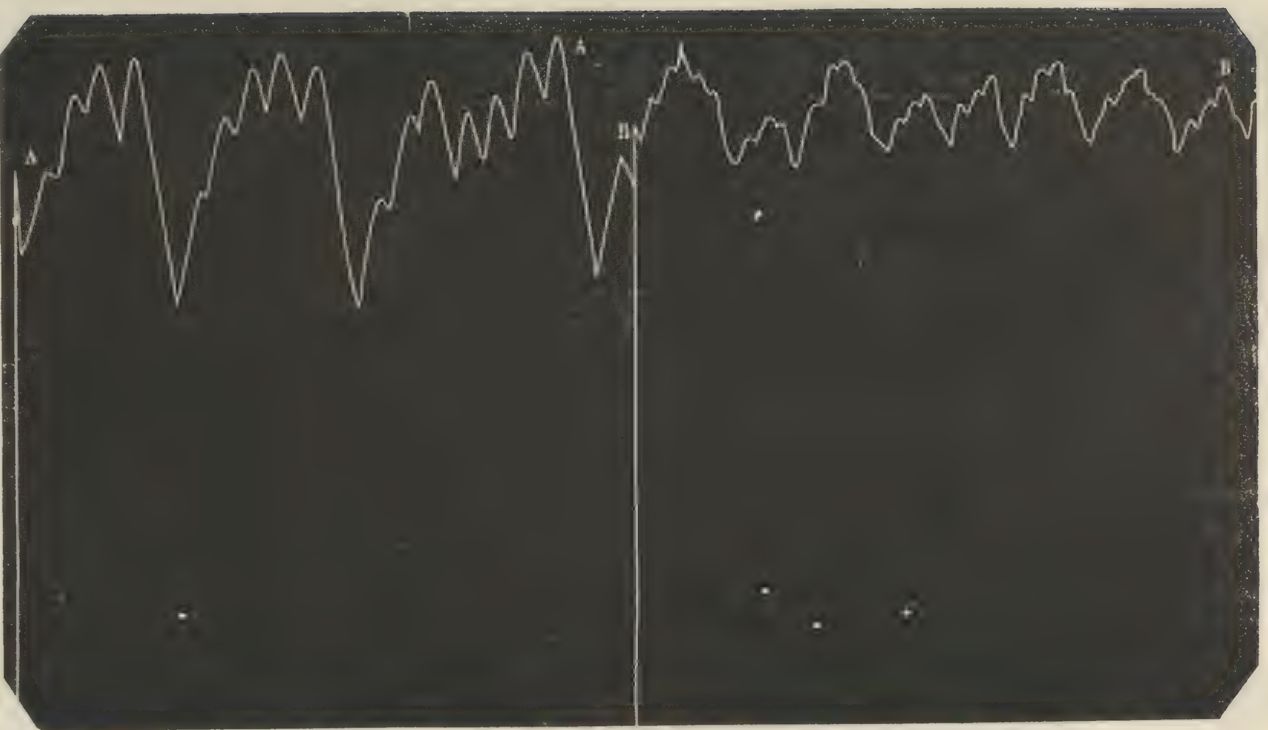


Fig. 1, p. 12.

rotide la sentait à peine battre ; à l'auscultation, on entendait très-bien les intermittences du cœur.

	Maximum.	Minimum.	Nombre de pulsations.
A.	180 millimètres	146 millimètres	142
B.	182 »	160 »	
C.	140 »	122 »	154

2 février. — Lapin ; injection de 6 centigrammes de daturine (fig. 5).
A. Tracé normal.
B. Tracé après l'injection.

	Maximum.	Minimum.	Nombre de pulsations.
A.	94 millimètres	84 millimètres	232
B.	76 »	70 »	280

La tension artérielle et le nombre des pulsations augmentent après la section des pneumogastriques. Nous avons examiné les effets des alcaloïdes après la section des deux nerfs dépresseurs de Cyon. Voici les résultats de nos expériences.

13 janvier. — Lapin vigoureux (fig. 6).
A. Tracé normal de la carotide gauche à 2 h. 30.
B. Excitation du dépresseur gauche.
C. Excitation du dépresseur droit.
On coupe les deux nerfs dépresseurs.
D. Tracé pris à 2 h. 40 et suivi d'une injection sous-cutanée de 25 milligrammes d'hyoscyamine.
E. Tracé pris 20 minutes après l'injection.

	Maximum.	Minimum.
A.	106 millimètres	100 millimètres
D.	56 »	52 »
E.	96 »	94 »

19 janvier. — Lapin (fig. 7).

En injectant une dose plus forte de daturine, après la section des dèpresseurs, nous avons eu, au contraire, une diminution de tension.

A. Tracé normal.
B. Dépresseur gauche excité.
B'. Dépresseur droit excité.
C. 6 minutes après la section des dépresseurs, injection de 5 centigrammes de daturine.
C'. Tracé 5 minutes après l'injection.

D. Tracé pris 17 minutes après l'injection.
E. — 20 » —
H. — 22 » —

A.	140 millimètres.
C.	124 »
C'.	92 »
H.	46 »

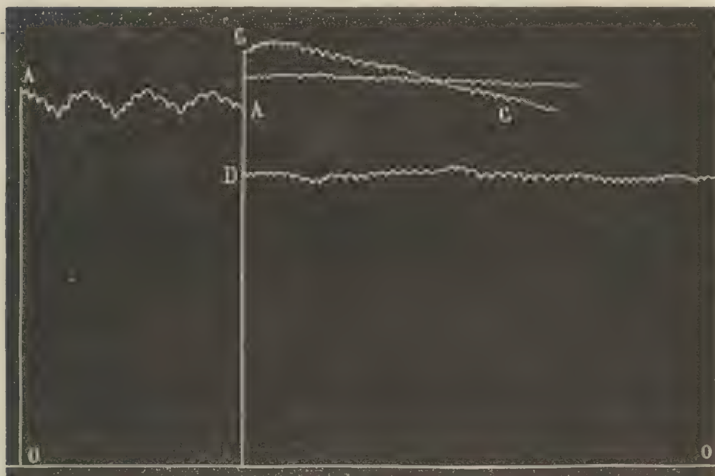


Fig. 2, p. 12.

Nous avons pris un grand nombre de tracés dans des conditions diverses et même sur des animaux curarisés. Dans tous ces cas, nous avons toujours trouvé une forme commune, quelle que soit la tension artérielle ; après l'injection de l'alcaloïde, il y avait une diminution dans l'amplitude des oscillations. Le même phénomène se remarquait dans des tracés sphygmographiques pris sur des malades après l'injection de faibles doses d'hyoscyamine, ou sur les malades qui avaient pris à l'intérieur de l'hyoscyamine ou des pilules d'extrait de jusquiamine.

Voici les tracés pris, de quart d'heure en quart d'heure, chez un malade atteint de sciatique : n° 19, Saint-Charles, 27 août, injection de 5 milligrammes d'hyoscyamine (fig. 8).

Action sur le cœur.

En appliquant directement de l'hyoscyamine ou de la daturine sur le cœur d'une grenouille mis à découvert, on obtient toujours une diminution assez rapide dans le nombre des pulsa-

tions; en 8 minutes, avec 2 milligrammes de daturine, les battements du cœur tombent de 32 à 18 pulsations, après avoir subi dans l'intervalle une légère augmentation.

Sur de jeunes chats âgés de huit jours, on obtient de même une diminution rapide succédant à une accélération.

1er août. — Deux chats âgés de huit jours.

Les cœurs sont mis à découvert sans hémorrhagie. On verse sur l'un 2 milligrammes de daturine et sur l'autre 2 milligrammes d'hyoscyamine dissous dans des solutions au 25e.

	Daturine	hyoscyamine
Avant le contact.	60	72 pulsations.
Après le contact.	64	72 »
Dix minutes après.	44	52 »

Le même phénomène se produit sur les cœurs excisés.

Il était intéressant de connaître l'influence des alcaloïdes sur les grenouilles, après avoir soustrait le cœur à l'action du système cérébro-spinal.

Le procédé suivant, qui nous a été indiqué par M. Carville, nous a permis de faire cette expérience. On place une forte ligature sur le cou d'une grenouille, puis après avoir coupé la tête, on détruit la moelle épinière au moyen d'un stylet introduit dans le canal rachidien. — Le cœur est mis à nu et peut être facilement observé.

La circulation persiste sans que l'animal ait perdu de sang.

Voici les résultats comparatifs de ces expériences : la lettre A désignera la grenouille qui a subi la mutilation sans injection d'alcaloïde; la lettre B, celle qui a reçu 4 milligrammes d'hyoscyamine, et la lettre C, celle qui a reçu 5 milligrammes de daturine.

	A.	B.	C.
Avant l'opération..	36	32	32
Après.	34	36	36
1 h. 50.		injection.	
1 h. 55.			injection.
1 h. 57.	34		
1 h. 58.		32	
2 h. 05.			24
2 h. 06.	30		
2 h. 07.		24	

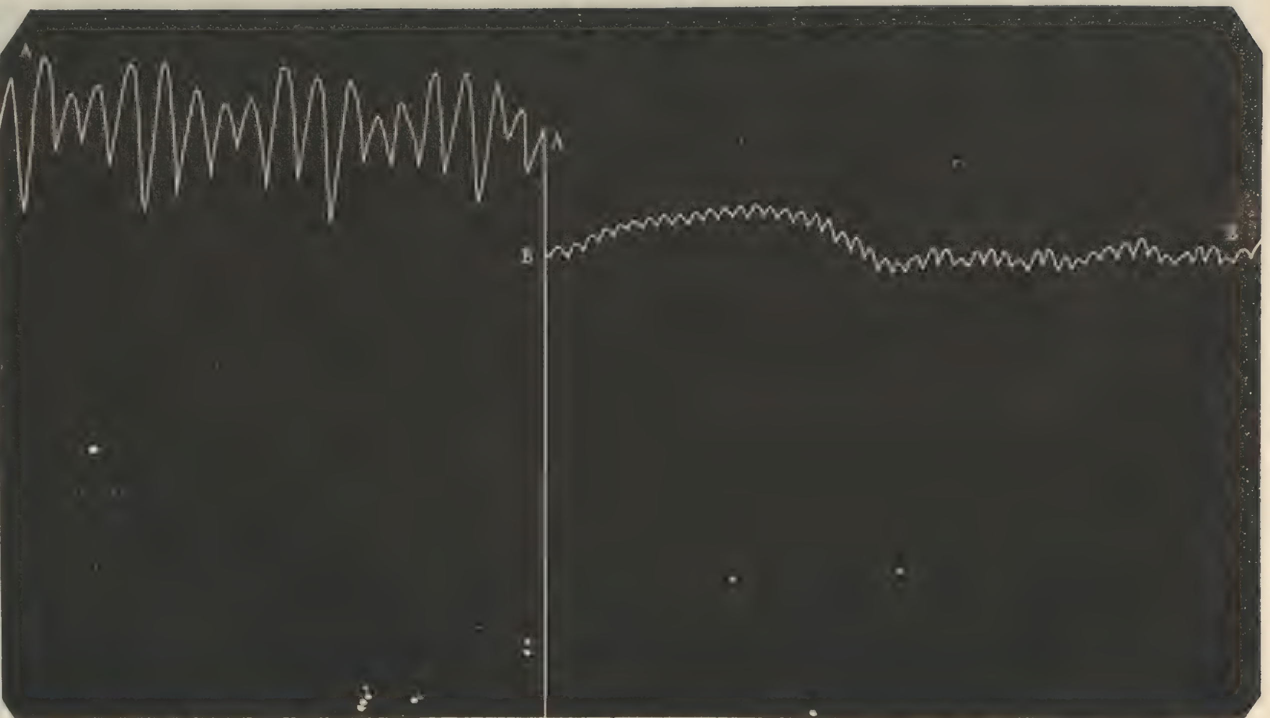


Fig. 5, p. 12.

2 h. 10.			22
2 h. 12.	28		
2 h. 14.		22	
2 h. 15.			20
2 h. 17.	28		
2 h. 19.		20	
2 h. 21.			18
2 h. 26.	20	20	18
2 h. 40.	18	16	16
3 h. 12.	18	14	13 à 14
4 h. 20.	15 à 16	13 à 14	13

Le lendemain, les cœurs, qui avaient été recouverts de linges mouillés, offrent encore des pulsations.

Ainsi, après avoir présenté une diminution rapide au début, chez les grenouilles qui avaient été intoxiquées, le nombre des pulsations est devenu sensiblement le même chez les trois animaux, et la diminution égale. En injectant de l'hyoscyamine, on obtient une accélération des mouvements du cœur, ainsi qu'on peut le voir dans nos tableaux. La daturine agit de la même manière, mais elle offre cette particularité intéressante qu'elle détermine des arrêts dans les mouvements du cœur. Un des tracés en montre un exemple remarquable (tracé n° 4, — injection de dose faible de daturine).

Nous avons observé le même phénomène chez un malade, couché au n° 1 de la salle Saint-Charles, entré dans le service pour un zona, auquel succédèrent des douleurs névralgiques rebelles. Le 3 juillet, au soir, on lui avait injecté 4 milligrammes de daturine, sans obtenir de résultat bien appréciable ; la douleur persistant le lendemain, à 5 h. 25 du soir, injection de 6 milligrammes : à 5 h. 55, le pouls avait monté de 68 à 84 en restant régulier ; — légère augmentation de température (36,6 à 37). Dilatation modérée des pupilles, persistant devant la lumière ; soif vive, sécheresse de la gorge, peu de raucité de la voix, pas de dysphagie, tête lourde, pas de bourdonnements d'oreilles.

A 8 heures du soir, le malade était dans un état de pâleur extrême, pouls petit, irrégulier, 96 pulsations, extrémités froides, couvertes d'une sueur visqueuse ; pupilles toujours dilatées, aphonie complète, respiration irrégulière et suspirieuse. Les battements du cœur sont intermittents ; il manque souvent une pul-

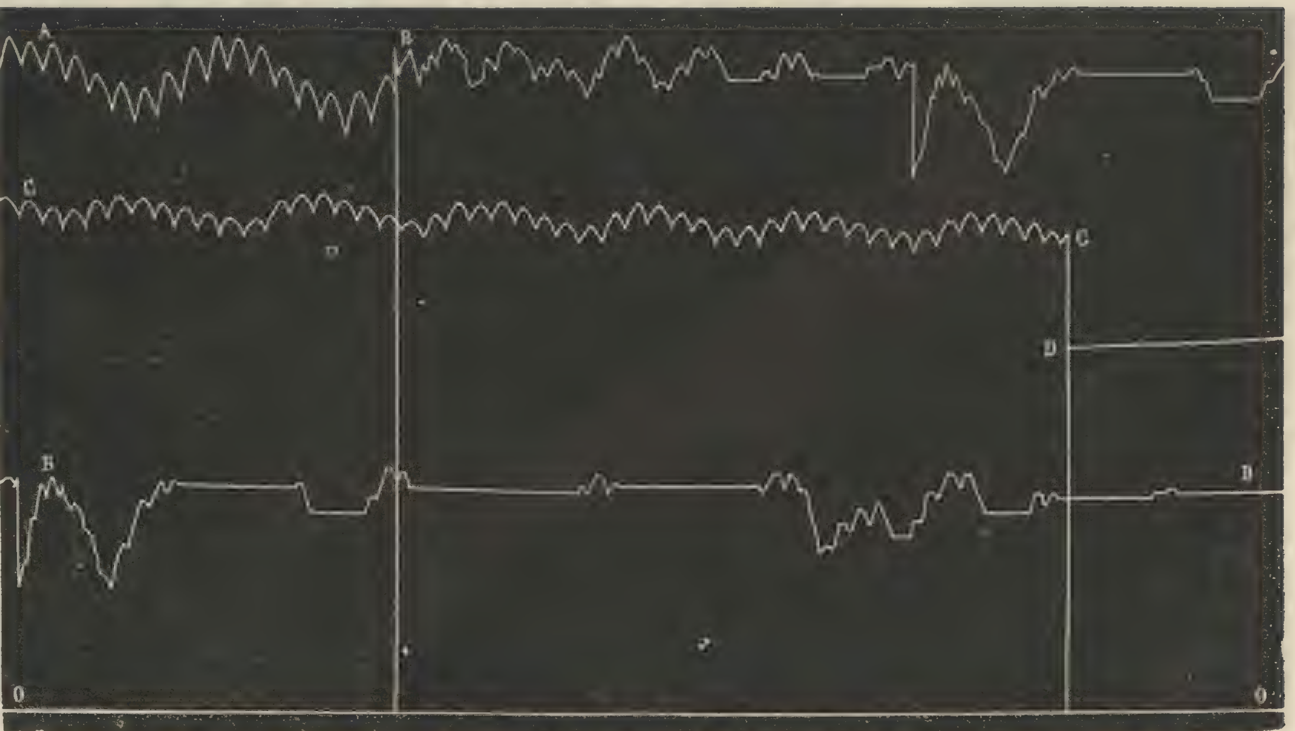


Fig 4. p. 12

sation sur 2 ou 3; ils sont précipités par moment. Le malade ne répond plus aux questions. La température axillaire n'avait pas varié depuis 5 h. 55. Elle était toujours de 37°. Des sinapismes promenés sur les extrémités inférieures, du café ramenèrent bien vite le malade.

Le 5 juillet, au matin, le pouls était retombé à 64; les intermittences du cœur persistaient; et de tous les symptômes sérieux qui avaient paru la veille, il ne restait qu'une soif vive et de la céphalalgie. Les battements du cœur sont restés irréguliers pendant plusieurs jours.

Sur les animaux auxquels on a coupé les pneumo-gastriques, on produit encore une augmentation des pulsations, en leur injectant de l'hyoscyamine ou de la daturine.

Ces alcaloïdes exercent donc une action directe sur le cœur; ceci d'ailleurs est confirmé par les résultats obtenus après la section des nerfs dépresseurs.

La plupart des phénomènes observés dans l'empoisonnement par l'hyoscyamine ou par la daturine peuvent se rapporter aux modifications que nous avons signalées dans la circulation. Du reste, ils sont de peu de durée, car ces médicaments s'éliminent rapidement, principalement par les reins; nous avons retrouvé ces alcaloïdes dans l'urine.

II. — ACTION SUR LA RESPIRATION.

Le nombre des inspirations est légèrement augmenté par de faibles doses d'hyoscyamine ou de daturine.

Après l'injection de 4 milligrammes d'hyoscyamine, sur un chien, le nombre des inspirations s'élève de 18 à 30.

Après 4 milligrammes de daturine de 18 à 28.

Dans l'administration de doses très-fortes, la respiration ne peut plus se compter.

Les sécrétions bronchiques sont diminuées.

Nous n'avons jamais trouvé de lésions du parenchyme pulmonaire. Ainsi

2 lapins,	ayant subi	une injection de 3 milligr.	hyoscyamine	tous les jours.
1 lapin,	—	—	daturine.	—
2 cochons d'Inde,		—	hyoscyamine	—
2	—	—	daturine.	—

furent sacrifiés au bout de quinze jours. A l'autopsie il n'y avait pas de lésion appréciable.

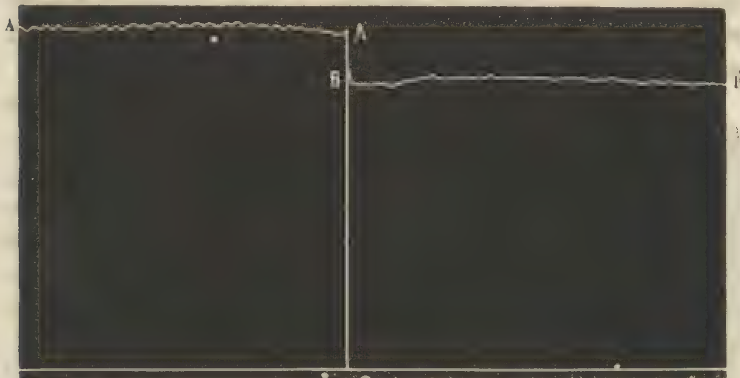


Fig. 5, p. 14.

Dans le mois de janvier de cette année, huit lapins en expé-

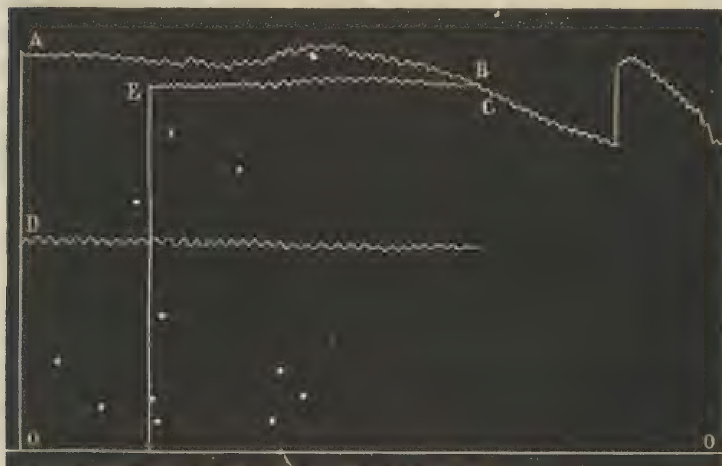


Fig 6, p. 14.

rience ont pris des doses considérables d'hyoscyamine ou de daturine, et jamais nous n'avons trouvé de pneumonie.

III. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX.

Le système nerveux de la vie de relation n'est pas impressionné directement par les alcaloïdes des solanées. Ni la motri-

cité, ni la sensibilité ne sont modifiées par les doses thérapeutiques; et si, dans les cas de douleurs névralgiques, ces substances ont une action très-évidente, c'est la perception qui est modifiée. Nous avons fait une série d'expériences qui permettent d'établir le fait d'une manière précise.

Le 22 juillet, sur un chien de moyenne taille, on détruit 5 à 6 centimètres de la moelle épinière dans la portion dorso-lombaire; — l'animal a été chloroformé et a perdu peu de sang; la plaie est suturée et on laisse reposer le chien de 8 heures du matin à 2 heures de l'après-midi. On injecte alors dans le tissu cellulaire d'une patte antérieure 15 centigrammes d'hyoscyamine. Les phénomènes ordinaires de l'intoxication ne tardent pas à apparaître: sécheresse de la gorge, dilatation de la pupille, voix rauque. Vingt minutes après, on met à nu le nerf sciatique, et, dans cette opération, les muscles fessiers ont donné peu de sang. On excite alors ce nerf, soit avec la pointe d'un scalpel, soit avec une pince de Pulvermacher, et il se produit des contractions très-vives; l'excitabilité nerveuse persiste malgré l'injection, ainsi que nous l'avons observé pendant cette expérience, qui a duré deux heures. En portant l'excitation directement sur le bout central de la moelle épinière, on détermine chez l'animal des cris ou des mouvements convulsifs, même en touchant très-légèrement les cordons postérieurs.

Les nerfs du flexus brachial mis à nu étaient restés très-sensibles.

La même expérience a été faite avec de la daturine, et les résultats ont été identiques; 20 centigrammes de daturine n'ont pas produit de modification dans la motricité, ni diminué la sensibilité dans les nerfs mixtes ou dans les cordons postérieurs de la moelle.

Sur un chien auquel on avait injecté 35 milligrammes d'hyoscyamine et déterminé ainsi une diminution très-forte dans la pression artérielle, le lingual était très-sensible (expérience du 28 janvier). Tous les animaux qui ont été mis en expérience ont gardé la sensibilité intacte.

On injecte sous la peau du dos d'une grenouille moyenne 5 milligrammes d'hyoscyamine à une heure et demie: l'animal a de la peine à sauter; le train postérieur est devenu paresseux; à trois heures, la moindre excitation du nerf sciatique

déterminait néanmoins des contractions très-fortes dans les muscles de la patte.

Nous avons souvent répété ces expériences, en variant les doses, le lieu de l'injection et les nerfs destinés à être étudiés, et toujours les résultats ont été les mêmes, sauf les cas où l'on examinait les animaux à un moment rapproché de la mort.

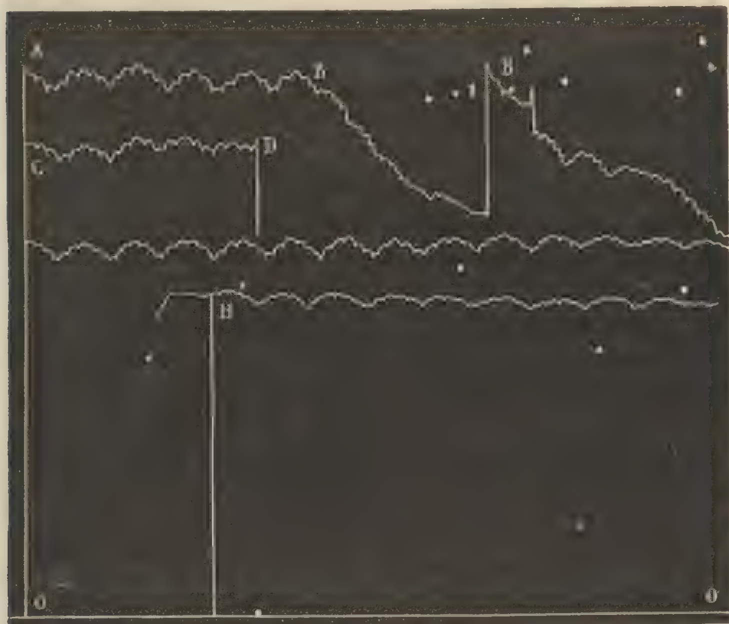


Fig. 7, p. 14.

Sur des grenouilles préparées par la méthode de M. Claude Bernard, nous n'avons pas trouvé de modifications dans le système nerveux. Fixant la grenouille par les quatre membres, on met les nerfs lombaires à nu, puis une ligature, appliquée sur les parties sous-jacentes, supprimait la circulation entre le train antérieur et le train postérieur.

L'expérience étant ainsi disposée, on injecte 3 milligrammes d'hyoscyamine dans une patte antérieure, et deux heures après, les nerfs sciatiques sont très-sensibles.

La daturine a donné les mêmes résultats; seulement par l'administration de doses un peu élevées, on produisait des convulsions.

Ainsi, à dose thérapeutique, le système nerveux de la vie de relation n'est pas impressionné directement.

Sur des grenouilles, nous avons appliqué de l'hyoscyamine et de la daturine sur le cerveau mis à nu, sur la moelle mise à découvert, et jamais nous n'avons obtenu de résultats.

Le grand sympathique paraît transmettre l'action de ces alcaloïdes, en modifiant la circulation. A doses faibles, on produit une olighémie dans les centres nerveux, qui se manifeste par du délire, les hallucinations, l'affaiblissement du train postérieur; à dose plus élevée, les congestions des méninges que nous avons déjà signalées donnent lieu aux phénomènes convulsifs, à la diminution dans la sensibilité périphérique et au coma qui succède à l'ensemble de ces symptômes.

IV. — ACTION SUR LE SYSTÈME MUSCULAIRE.

L'excitabilité musculaire n'est pas modifiée chez les animaux auxquels on administre de l'hyoscyamine et de la daturine.

Le 29 octobre, on injecte sous la peau 15 centigrammes de curare de Para, qui nous avait été donné par M. Liouville ; on entretient la respiration artificielle, et l'on injecte 10 centigrammes de daturine ; une demi-heure après, les muscles se contractaient vivement au moindre contact, et surtout avec l'excitation d'une pince électrique.

La même expérience a été faite avec de l'hyoscyamine, et les résultats furent semblables.

L'affaiblissement que l'on rencontre chez les animaux intoxiqués nous paraît tenir à l'état des centres nerveux.

Jamais nous n'avons trouvé dans les muscles d'altération résultant du contact de l'hyoscyamine et de la daturine ; nous avons souvent examiné les fibres musculaires, et toujours les stries étaient très-nettement conservées, sans dégénérescence graisseuse.

Les muscles de la vie organique ne résistent pas de même à l'action médicamenteuse. Nous avons étudié les contractions de l'intestin par le procédé de MM. Legros et Onimus qui ont bien voulu nous aider de leurs conseils.

A dose faible, l'hyoscyamine et la daturine activent les contractions intestinales ; à dose forte, elles paralysent l'intestin. Les deux observateurs que nous avons cités plus haut ont men-

tionné cet effet de l'atropine dans leurs recherches sur les contractions intestinales.

Voici quelques-unes de nos expériences :

Tracé n° 8.

Le 3 février, on introduit une sonde munie d'une ampoule un peu longue dans l'intestin grêle d'un lapin; la paroi abdominale est suturée avec soin et recouverte de linges pour éviter le refroidissement; l'intestin est resté très-peu de temps à l'air. On prend les tracés A, qui tous montrent des contractions intestinales lentes assez étendues (fig. 9).

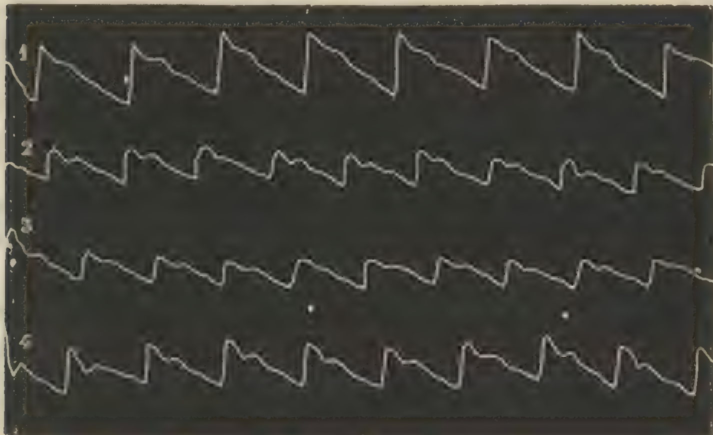


Fig. 8.

A 4 h. 05, injection de 1 centigramme d'hyoscyamine dans le tissu cellulaire de la cuisse gauche.

Tracé B à 4 h. 25.

» B' à 4 h. 28.

Sur ces deux tracés, on voit les contractions plus rapprochées et plus rapides.

A 4 h. 29, injection nouvelle de 1 centigramme d'hyoscyamine.

Tracé C à 4 h. 44.

Les contractions deviennent irrégulières et plus lentes.

A 4 h. 55, arrachement du grand splanchnique et excitation du bout périphérique.

Tracé D à 5 h. 10.

Les contractions redeviennent rapides; l'animal meurt quelque temps après : sur le cadavre on ne retrouve plus de mouvements intestinaux.

Le 3 février, on introduit dans l'intestin grêle d'un chat chloroformé à 10 heures du matin, une sonde munie d'une ampoule petite; la plaie de l'abdomen est suturée avec soin et la paroi recouverte de linges pour empêcher le refroidissement (fig. 10).

L'opération a été faite rapidement; les viscères, qui avaient fait hernie, ont été réduits sans peine. Un point de suture fait à la plaie intestinale empêche

la sonde de glisser. L'ampoule se trouve à 7 ou 8 centimètres de cette plaie. On laisse reposer l'animal jusqu'à 11 h. 30. On prend les tracés A dans lesquels on observe des séries de contractions intestinales assez lentes et assez régulières.

A 11 h. 45, injection de 1 centigramme d'hyoscyamine dans le tissu cellulaire de la cuisse. On prend les tracés suivants :

11 h. 50, tracé B.
11 h. 55, tracé C.
12 h. 05, tracé D.

Comme le chat est excessivement sensible à l'action du médicament, dès le tracé B, on ne trouve plus que des contractions faibles et éloignées. Les autres tracés se réduisent à des lignes droites, ce qui indique une absence totale de contractions. A l'autopsie, nous avons trouvé l'intestin flasque, aplati sur lui-même, sans contracture. L'ampoule n'avait pas varié de position, et l'appareil n'avait aucune fuite.

La même expérience a été répétée avec de la daturine le 5 février. Le tracé est à peu près le même (fig. 11).

Ainsi, à petite dose, accélération des mouvements péristaltiques ; à forte dose, paralysie. Et cependant l'excitation du grand splanchnique réveille les contractions.

MM. Brown-Séquard, Schiff, Legros et Onimus ont constaté que l'arrêt de la circulation artérielle augmente les contractions intestinales ; ces alcaloïdes n'agiraient-ils que comme modificateurs de la circulation ? ou bien y a-t-il une action directe sur le grand sympathique qui se traduirait par une excitation au début, ou avec de faibles doses, et une paralysie consécutive à des doses plus fortes ? Nous croyons que c'est à cette dernière opinion qu'il convient de se ranger, en raison de l'action analogue qui se produit sur le système vasculaire ; de petites doses augmentent la tension artérielle en accélérant les mouvements du cœur et en augmentant la résistance de la circulation périphérique ; à fortes doses, la tension diminue ; il se produit des congestions cérébrales, avec des suffusions sanguines.

V. — ACTION SUR LA PUPILLE

La mydriase est un effet constant des alcaloïdes que nous étudions, quel que soit leur mode d'administration. L'absorption par le tube digestif exige un temps beaucoup plus long, et l'usage de doses plus élevées que l'emploi des injections sous-cutanées ou l'instillation directe dans l'œil. Ainsi, un dixième de milligramme d'hyoscyamine en contact avec la conjonctive

dilate la pupille en 20 minutes; un milligramme d'hyoscyamine en injection sous-cutanée met à peu près le même temps; très-souvent 5 milligrammes, administrés sous forme de pilules, ne produisent pas d'effet appréciable sur l'iris.

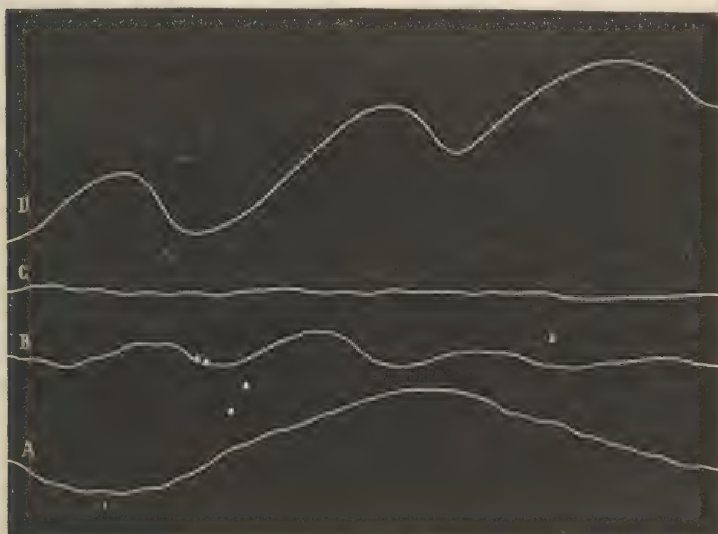


Fig. 9.

Lorsque la pupille est dilatée, l'iris est complétement insensible à la lumière, même à la lumière solaire. Les courants

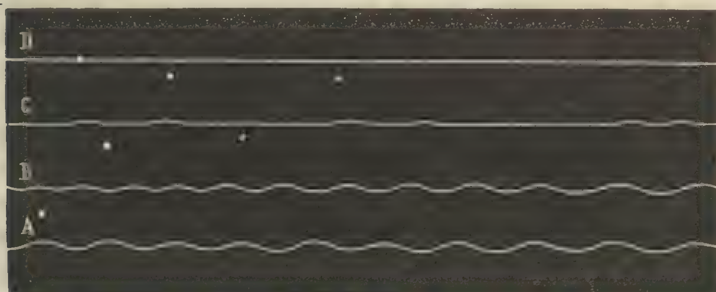


Fig. 10.

d'induction appliqués sur la sclérotique, font encore contracter l'iris.

Nous n'avons jamais pu obtenir la dilatation de la pupille, sur des yeux enlevés de l'orbite, par l'injection directe de solution d'hyoscyamine ou de daturine dans la chambre antérieure.

A dose thérapeutique, la rétine n'est jamais influencée : en effet, si le malade accuse une amblyopie légère, quelquefois de la diplopie, s'il voit des images irisées, il peut très-bien lire à travers une carte percée d'un petit trou au moyen d'une épingle. L'accommodation s'exerce encore dans une certaine étendue ; en plaçant le malade dans la demi-obscurité, pour éviter les impressions trop vives sur la rétine, on peut faire varier la distance du livre à l'œil de 50 à 15 centimètres, sans que le malade cesse de lire d'une façon courante. A l'ophthalmoscope, on ne perçoit aucun changement du côté de la rétine. Les phosphènes sont très-bien conservés.

La conjonctive, la cornée, présentent encore toute leur sensibilité; celle-ci est émoussée, quand on fait prendre aux animaux des doses toxiques. Le contact direct du liquide avec la muqueuse oculaire détermine du larmoiement qui n'est pas de longue durée.

Quel est le mécanisme de la dilatation pupillaire ? C'est là une question qui a de tout temps exercé l'imagination des expérimentateurs. Nous n'avons pas le dessein d'exposer toutes les théories, encore moins celui de les discuter; nous voulons nous borner à rapporter quelques expériences qui nous paraissent jeter un grand jour sur cette question controversée.

Sur un chat de force moyenne, on arrache le ganglion cervical du côté gauche ; puis on injecte dans le tissu cellulaire de la cuisse 1 centigramme d'hyoscyamine. Une minute après, on voit la pupille du côté droit complétement dilatée, l'iris effacé; tandis que du côté gauche, au bout d'un quart d'heure, la pupille était à peine dilatée et avait atteint tout au plus le tiers de la pupille du côté opposé.

Si au lieu d'arracher le ganglion cervical supérieur on coupe le filet sympathique qui unit ce ganglion au ganglion cervical inférieur, le même phénomène se produit : en galvanisant alors le bord supérieur du nerf, on produit la dilatation complète du même côté.

Nous avons répété plusieurs fois cette expérience sur des chats, des chiens, des lapins ; elle a toujours réussi à la condition de ne pas employer des doses excessives.

Si après avoir injecté de l'hyoscyamine ou de la daturine à un lapin ou à un chat, et avoir obtenu la dilatation des deux pu-

pilles, on coupe le grand sympathique d'un côté, la pupille correspondante se contracte, sans revenir à ses dimensions primitives. Alors que la pupille du côté opposé est complétement effacée, la galvanisation du nerf ramène la dilatation du côté de la section.

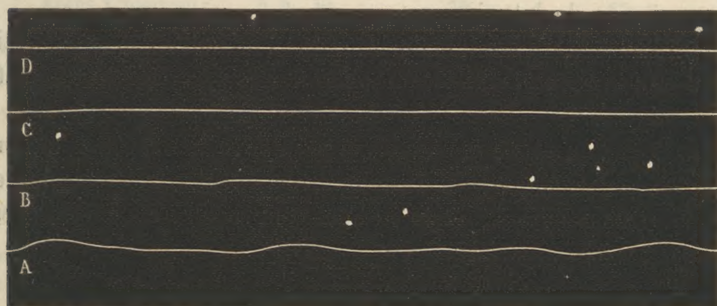


Fig. 11.

La section du nerf optique ou celle du trijumeau dans le crâne n'empêchent pas la dilatation pupillaire.

Cette expérience démontre que le grand sympathique est l'agent de la dilatation pupillaire. Agit-il seul ou avec le concours de la troisième paire? C'est la question qui est résolue par l'expérience suivante :

Le nerf de la troisième paire ne peut guère être atteint que dans le crâne.

Nous avons dû opérer sur des lapins pour conserver l'animal vivant, ou sur des chiens qui venaient de succomber.

Pour arriver directement sur le nerf de la troisième paire, nous avons enlevé la voûte cranienne, coupé les lobes olfactifs entre deux ligatures pour éviter l'hémorrhagie trop abondante, et soulevé le cerveau ; on peut alors suivre le nerf moteur oculaire commun dans son trajet des pédoncules cérébraux à la paroi du sinus caverneux. Le lapin se prête très-bien à cette opération.

Chez le chien, on opère d'une façon analogue. La galvanisation de la troisième paire produit la contraction de la pupille; sa section produit la dilatation.

Ayant injecté 2 centigrammes d'hyoscyamine à un lapin, les deux pupilles étant largement dilatées, on excite dans le crâne le nerf de la troisième paire, aussitôt la pupille du même côté

se contracte. Quand on cesse la galvanisation, la dilatation se reproduit en moins d'une minute. On peut obtenir une contraction en excitant avec la pointe d'un scalpel le bout périphérique du nerf préalablement coupé. La contraction se produit même lorsque l'animal a reçu des doses considérables d'hyoscyamine ou de daturine.

Si l'on enlève l'œil de l'orbite, que l'on galvanise la sclérotique au niveau de l'iris, on obtient des contractions de cette membrane.

Ainsi, l'agent de la dilatation pupillaire paraît être le nerf grand sympathique ; il est excité directement par les alcaloïdes que nous étudions; et le nerf moteur oculaire commun est étranger à la mydriase.

VI. — ACTION SUR LA CALORIFICATION.

A petite dose, l'hyoscyamine et la daturine produisent une augmentation légère de la température, qui paraît en rapport avec la fréquence des pulsations.

1° Chien, injection de 1 centigramme d'hyoscyamine.

Température rectale :	39°	84 pulsations.
30 minutes après :	39°,2	116 »

2° Chien, 1 centigramme d'hyoscyamine.

11 h.	39°,4 avant l'injection.
12 h. 1/2	40°,1 après.
1 h.	39°,8

3° Chien, 1 centigramme de daturine.

Avant l'injection :	38°,4	76 pulsations.
30 minutes après :	38°,7	108 »

4° Chien, 1 centigramme de daturine.

11 h.	39°,6 avant l'injection.
12 h. 1/2	39°6, après l'injection.
1 h.	39°,5

27 août. — N° 19, salle Saint-Charles, injection de 7 milligrammes d'hyoscyamine.

Avant l'injection :	9 h. 15	60 pulsations.	37°
Après l'injection :	9 h. 30	68 »	37°
	9 h. 45	74 »	37°
	10 h. 15	74 »	37°

N° 15 *bis*, salle Saint-Charles, injection de 2mm,1/2 après le repas.

Avant l'injection :	5 h. 50	96 pulsations.	37°,8
Après l'injection :	6 h. 05	80 »	37°,8
	6 h. 15	76 »	38°

27 avril. — Injection de 4 milligrammes avant le repas.

Avant l'injection :	4 h. 55	84 pulsations.	38°
Après l'injection :	5 h. 10	72 »	38°
	5 h. 30	60 »	37°,8

28 avril. — Injection de 5 milligrammes.

Avant l'injection :	5 h.	80 pulsations.	37°,6
Après l'injection :	5 h. 30	72 »	37°,6

3 juillet. — N° 30, salle Saint-Charles, 4 milligrammes d'hyoscyamine.

Avant l'injection :	5 h. 40	80 pulsations.	38°
Après l'injection :	6 h.	76 »	38°

4 juillet. — Injection de 6 milligrammes.

Avant l'injection :	5 h. 30	76 pulsations.	37°,2
Après l'injection :	6 h.	92 »	38°,4
	8 h.	97 »	37°,2

3 juillet. — N° 1, salle Saint-Charles, injection de 4 milligrammes de daturine.

Avant l'injection :	5 h. 40	76 pulsations.	36°,4
Après l'injection :	6 h.	80 »	36°,4

4 juillet. — Injection de 6 milligrammes.

Avant l'injection :	5 h. 25	68 pulsations.	36°,6
Après l'injection :	5 h. 35	84 »	37°
	8 h.	96 »	37°

Ainsi, presque toujours augmentation légère de la température avec accélération du pouls. Quelquefois, en effet, on observe au contraire un ralentissement du pouls. Ainsi, chez un malade, n° 13 *bis*, salle Saint-Charles, quel que fût le moment de l'injection, nous avons toujours obtenu un ralentissement du pouls sans modification de la température.

A doses élevées, on obtient un abaissement de température, qui est plus notable avec la daturine.

1er février. — Chien; température rectale : 38°6.

Injection de 6 milligrammes de daturine dans la cuisse droite à 3 h. 15.

3 h. 40 — 38°,7

Injection de 10 centigrammes de daturine.

4 h. 05 — 38°,6

Injection de 7 centigrammes de daturine.

4 h. 20	36°,9
4 h. 40	36°,5
4 h. 55	35°,8

28 janvier. — Chien ; hyoscyamine. 1 h. 47, température rectale : 39°,4.

2 h. 17 — 39°,6

Injection de 35 milligrammes d'hyoscyamine à 1 h. 52, 2 h. 57.

L'animal est très-agité.

3 h. 30 — 38°,4

Ainsi les variations de la température sont en rapport avec les doses employées; de petites quantités d'alcaloïde augmentent la température de l'animal, celle-ci diminue dans les intoxications.

CONCLUSIONS.

1 L'hyoscyamine et la daturine exercent spécialement leur action sur le système du grand sympathique.

2° A faibles doses elles diminuent la circulation capillaire; à doses fortes elles déterminent une paralysie vasculaire.

3° La tension artérielle augmente par l'administration de faibles doses; au contraire, elle diminue avec des doses toxiques. Ces résultats ne sont pas modifiés par la section des nerfs pneumogastriques.

4° Le nombre des pulsations augmente et leur amplitude diminue.

5° L'hyoscyamine régularise les mouvements du cœur, la daturine produit souvent des intermittences et des arrêts du cœur. Portés directement sur cet organe, ces alcaloïdes diminuent la fréquence des battements et produisent un arrêt complet du cœur.

6° Ils accélèrent toujours la respiration.

7° L'hyoscyamine et la daturine n'ont pas d'action directe sur le système nerveux de la vie de relation. La sensibilité et la motricité ne sont pas modifiées. A dose toxique, la sensibilité périphérique est émoussée.

8° Ces alcaloïdes n'ont aucune action sur l'excitabilité des muscles à fibres striées. Ils ne modifient pas leur structure.

9° A faible dose, ils accélèrent les mouvements de l'intestin ; à forte dose, ils les paralysent.

10° Les phénomènes généraux que l'on observe sont dus aux modifications survenues dans la circulation ; ils disparaissent rapidement. Les alcaloïdes s'éliminent vite, surtout par les urines, où on peut les retrouver.

11° La dilatation de la pupille est due à l'excitation du grand sympathique; le nerf de la troisième paire est étranger à la mydriase.

12° De faibles doses déterminent, en général, une augmentation légère de la température ; de fortes doses diminuent la température centrale.

PARIS. — IMPR. SIMON RAÇON ET COMP., RUE D'ERFURTH, 1.